

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

164

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raoul RAFFRAY

Né le 8 juillet 1903, à l'Ile Maurice

Contribution à l'Étude du Traitement

de la

Septicémie méningococcique

à forme pseudo-palustre par l'Endoprotéine

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raoul RAFFRAY

Né le 8 juillet 1903, à l'Île Maurice

Contribution à l'Étude du Traitement

de la

Septicémie méningococcique

à forme pseudo-palustre par l'Endoprotéine

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

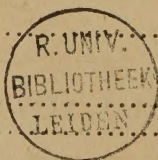
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique	JEANNIN.
	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			
MM.			
ÉCALLE.	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT.			
LE LORIER.			
LÉVY-SOLAL.			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.		
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.	
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.	
WEIL-HALLÉ	Puériculture.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MON FRÈRE PIERRE (*in memoriam*)

A MON ONCLE

M. LE DOCTEUR ALPHONSE RAFFRAY (*in memoriam*)

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MA GRAND'MÈRE

MADAME RAYMOND RAFFRAY (*in memoriam*)

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LOUIS TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

A MON PARRAIN DE THÈSE

M. LE DOCTEUR PAUL COCHEZ

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph

*Pour la très grande bonté qu'il m'a
toujours témoignée et pour l'aide précieuse
qu'il m'a donnée dans l'élaboration de ce
travail.*

*Hommage de ma profonde reconnais-
sance.*

AU DOCTEUR J. REILLY

Dont les remarquables travaux ont inspiré cette thèse.

AU DOCTEUR G. HUC

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph

Témoignage de ma vive gratitude.

A MES PROFESSEURS DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Contribution à l'Étude du Traitement de la Septicémie méningococcique

à forme pseudo-palustre par l'Endoprotéine

Avant-propos.

Depuis la découverte par Weischelbaum du germe habituel des M. C. S. suppurées, de nombreux travaux ont montré les localisations multiples de ce germe au cours des infections à méningocoques, avec ou sans atteinte méningée, et depuis le cas princeps de Wakefield et Walker (1903), le méningocoque a même été retrouvé à l'origine d'états septicémiques suraigus ou subaigus, sans localisation nette, appréciable cliniquement.

Ainsi, longtemps considérée comme une affection locale exclusivement cantonnée à la séreuse sous-arachnoïdienne, la méningococcie apparaît aujourd'hui comme une infection générale pouvant intéresser les organes les plus divers et pouvant même, dans certains cas, ne s'accompagner d'aucune localisation cliniquement appréciable, réalisant alors le tableau de la septicémie pure.

Enfin, l'on sait comment, depuis la guerre surtout, les techniques de laboratoire plus rigoureuses ont enrichi et précisé l'étiologie spécifique de la méningococcie. Les bactériologistes, en différenciant quatre types distincts de méningocoques A. B. C. D. ont per-

mis la préparation de nouveaux sérums spécifiques contre chaque variété.

Grâce à ces récents travaux notre conception de l'infection méningococcique s'est considérablement modifiée. Le domaine de celle-ci s'est élargi, et en conséquence, notre méthode thérapeutique primitive, la sérothérapie, s'est montrée insuffisante. Aussi, comme dans toutes les maladies infectieuses, a-t-on essayé de mettre en œuvre contre l'infection à méningocoques d'autres méthodes devenues de plus en plus nombreuses, selon les tendances personnelles de chacun, d'autant plus que les unes et les autres peuvent compter à leur actif de brillants succès.

Dans ce travail, nous n'avons pas l'intention d'insister sur les différentes formes cliniques de l'infection méningococcique pas plus que sur les divers modes de traitement proposés. Nous ne nous arrêtons qu'à la septicémie méningococcique dans sa forme *pseudo-palustre* et à son traitement par les *endoprotéines méningococciques* du Dr Reilly, créateur de la méthode des endoprotéines. Nous rapporterons donc à cet effet une observation de septicémie méningococcique à forme pseudo-palustre, suivie dans le service du Dr Cochez, à l'hôpital Saint-Joseph, et qui a été guérie par deux injections d'endoprotéine.

A propos de cette observation, nous rappellerons les caractères principaux des méningococcémies de type pseudo-palustre et nous essaierons de préciser quelques règles à observer dans l'application de la méthode thérapeutique instaurée par le Dr Reilly.

Observation d'une septicémie à méningocoques A à forme pseudo-palustre, guérie, après une évolution de plusieurs mois, par la méthode des endoprotéines (service du D^r Cochez à St Joseph).

Notre malade est un homme de 54 ans, exerçant la profession de facteur dans l'Eure. Père de 4 enfants bien portants et lui-même jouissant à l'ordinaire d'une bonne santé, il n'offre aucun antécédent notable à l'exception d'une fracture accidentelle de jambe, survenue en 1930.

Il entre dans notre service le 25 avril 1935, pour une *fièvre irrégulière datant de 3 mois*.

La *Fièvre* a débuté dans les premiers jours de janvier 1935, accompagnée d'une fatigue extrême et de violentes douleurs dans les cuisses et les mollets mais il n'y a eu ni céphalée importante ni vomissement.

.. Depuis le mois de janvier les accès se répètent d'une façon presque journalière le soir, parfois le matin ; pourtant ils manquent quelquefois et donnent à la *courbe fébrile un aspect très irrégulier* : ces accès intermittents rappellent les accès palustres avec les trois stades classiques de frisson, plus ou moins intense ici, chaleur et

sueurs abondantes. Dans l'intervalle des accès qui durent quelques heures le malade a une sensation de bien-être, mange et se lève.

A l'examen, le 27 avril, après un accès pourtant peu important (température à 39°2) on constate les signes suivants :

Une éruption cutanée formée d'éléments de deux variétés siégeant parfois sur la face, mais surtout :

1° Sur les *Bras* et *Avant-bras*, en particulier au niveau de leur région dorsale et sur l'abdomen : des *petites taches rosées lenticulaires*, très légèrement papuleuses, s'effaçant par la pression des doigts, et ressemblant absolument aux taches rosées de la fièvre typhoïde.

2° Sur les *cuisses*, face interne, et sur les *jambes*, face antérieure : des *éléments éruptifs plus importants papulo-nouveux*, assez étendus, avec infiltration du derme et du tissu cellulaire sous-cutané. Ces derniers éléments sont le siège d'un prurit assez vif.

Ces divers éléments surviennent à la suite de chaque poussée fébrile tant soit peu importante. Ils ne durent que 24 heures, 48 heures au plus.

On ne note aucune manifestation articulaire.

L'examen par ailleurs, ne révèle rien de notable à l'exception d'une *Rate* légèrement augmentée de volume, perceptible sur cinq travers de doigt environ, et dont on perçoit à la palpation le pôle inférieur.

Il n'y a aucune réaction clinique méningée.

La tension artérielle est à 10 1/2-7 1/2.

D'autre part, les phénomènes douloureux qui ont marqué le début de la maladie n'ont point persisté, et c'est

à peine si notre malade ressent après les accès une sensation de lassitude générale qui ne l'empêche pourtant pas de se lever.

On recherche une formule sanguine qui donne :

Hémoglobine.....	80
Globules rouges.....	4.250.000
Globules blancs.....	13.400
Polynucléaires neutrophiles...	67
Polynucléaires éosinophiles..	2
Grands mononucléaires.....	8
Moyens mononucléaires.....	14
Lymphocytes.....	9

Il n'y a pas d'hématozoaires.

L'urée sanguine enfin est à 0 gr. 28.

Ce tableau clinique : fièvre pseudo-palustre avec éruption maculo-papuleuse et papulo-noueuse, fait penser à une méningococcémie possible.

On pratique donc :

Le 30 avril, alors que, la température s'élève à 39°7, une hémoculture qui est négative.

Le 6 mai, une deuxième hémoculture faite sur bouillon ascite, la fièvre étant à 40°, se montre positive au bout du 5^e jour : l'identification du germe révèle un *méningocoque A*.

Entre-temps, un ensemencement du rhino-pharynx est resté négatif ; une intradermo-réaction à la mélitine est également négative.

Le 14 mai, on fait une intradermo-réaction à l'endoprotéine méningococcique diluée (1/10 cc. d'une solution composée de 1/3 d'endoprotéine et de 2/3 de sérum physiologique).

Le 15 mai, l'intradermo-réaction s'avère positive, et on voit apparaître au point d'inoculation une légère rougeur papuleuse sans excès (réaction moyenne).

Le même jour (15 mai), *injection intra-musculaire* (dans la fesse) de 1 1/2 cc. d'*endoprotéine*. Deux heures après l'injection, surviennent des frissons et un accès fébrile qui dure environ six heures. La température monte à 40°7 suivie de sueurs abondantes.

Le 16, 17 mai, pas de fièvre.

Le 18 mai, la température remonte.

Le 19 mai, nouvel accès fébrile à 39°5 avec nouveau frisson et nouvelle éruption cutanée.

Le 20 mai, nouvel accès à 38°8 et nouvelle éruption.

Le 21 mai, *deuxième injection intra-musculaire* de 1 3/4 cc. d'*endoprotéine*. Elle provoque l'apparition d'un frisson moins intense que lors de la première injection. La fièvre s'élève à 40°4.

Le 22 mai, température à 39°, pas de frisson.

Le 23 mai, la température tombe au-dessous de 37°, définitivement,

Le malade quitte le service le 3 juin, apparemment guéri, après douze jours d'apyrexie.

Depuis le malade a donné de ses nouvelles le 15 juillet, il n'a plus présenté d'accès fébrile et a pu reprendre son service de facteur.

Enfin, le 15 janvier 1936, le malade nous écrivait qu'il restait en bonne santé et qu'il continuait à exercer son métier dans une petite ville de Normandie.

EN RÉSUMÉ : cette observation concerne un malade atteint de septicémie à méningocoques A à type pseudo-palustre, présentant depuis plus de trois mois des accès fébriles

presque quotidiens. Une première injection d'endoprotéine s'étant avérée insuffisante, une seconde, pratiquée quelques jours après, a entraîné dans les 48 heures une chute définitive de la température. La guérison paraît solidement établie puisque depuis neuf mois qu'il a quitté l'hôpital notre sujet n'a plus présenté de manifestation fébrile.

De cette observation ressortent plusieurs points sur lesquels nous voudrions attirer l'attention.

Notons tout d'abord qu'il nous a été impossible de fixer les conditions dans lesquelles se serait effectuée la contagion. Il est évident que par sa profession même notre malade était exposé à être en contact avec des malades ou des porteurs de germes. Son médecin, il est vrai, nous a informés qu'il n'avait pas observé de cas de M. C. S. dans la région. Cela n'exclut point néanmoins la possibilité d'une contagion par l'intermédiaire d'un porteur de germes sain. Dans le même ordre d'idées, il est intéressant de constater que l'ensemencement du rhino-pharynx est resté négatif chez notre malade. Etant donné que cet ensemencement a été fait trois mois après le début de la maladie, il n'est pas impossible que le germe causal, après s'être servi du rhino-pharynx comme porte d'entrée pour contaminer l'organisme, ait cessé au bout d'un certain temps de végéter à ce niveau.

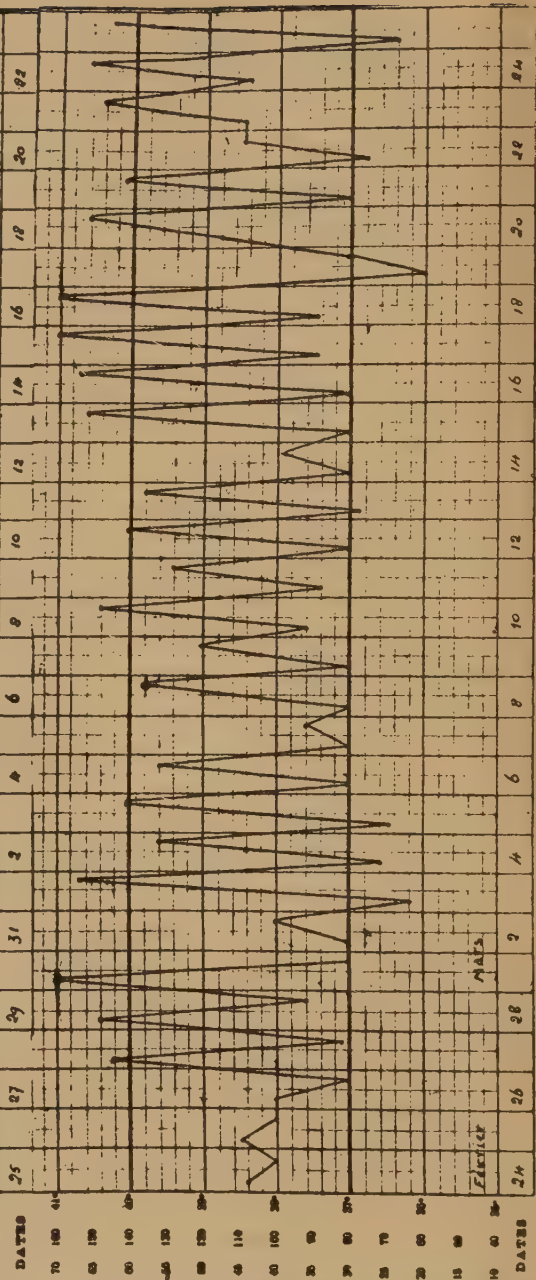
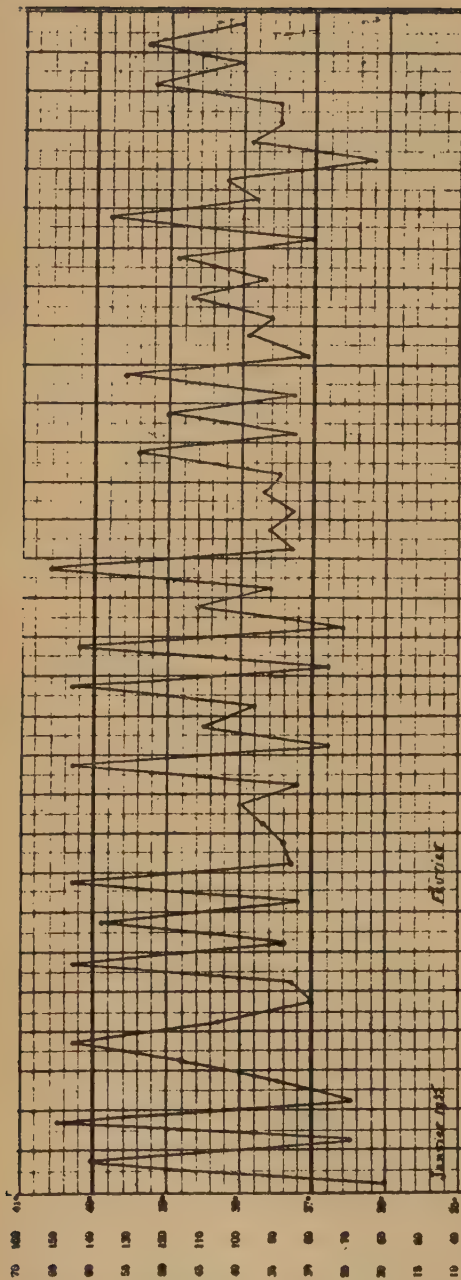
Au sujet des manifestations cliniques mêmes, les accès fébriles d'apparition irrégulière au début mais prenant peu à peu le type intermittent pseudo-palustre

avec les trois stades classiques de frisson, chaleur, sueurs — les éruptions cutanées — les algies si nettes au début quoique atténuées par la suite : voilà trois ordres de phénomènes, qui, par leur apparition presque simultanée, leur évolution parallèle, constituent un ensemble symptomatologique très particulier à la forme pseudo-palustre de la septicémie à méningocoques. Il n'est pas jusqu'à la légère splénomégalie, la conservation de l'état général malgré la lente évolution, l'absence de toute localisation méningée qui n'entrent dans le cadre désormais classique de cette maladie. Nous aurons d'ailleurs bientôt l'occasion de revenir sur ces différents symptômes lorsque nous aborderons l'étude clinique de cette forme spéciale de méningococcémie.

Quant au diagnostic, il faut souligner l'importance qu'ont les examens de laboratoire pour le préciser. Dans notre cas, en particulier, l'hémoculture nous a permis non seulement d'affirmer la méningococcie mais encore de reconnaître la variété du méningocoque en cause. Pour être moins importante que dans la M. C. S. cette différenciation comporte cependant une utile indication pronostique puisque nous savons qu'en général les septicémies à méningocoques A sont plus bénignes que celles dues au méningocoque B.

Soulignons enfin le double intérêt de l'intradermo-réaction : intérêt diagnostique minime sans doute, intérêt beaucoup plus grand en ce qui concerne la mesure de l'état de sensibilisation du sujet vis-à-vis de l'antigène méningococcique et partant, intérêt capital

en vue de la mise en œuvre du traitement à l'endoprotéine. L'efficacité de ce traitement s'est montrée, dans le cas de notre malade, remarquable. Nous verrons par la suite quels renseignements nous devons en tirer pour le traitement de la méningococcémie à type pseudo-palustre.



II

La Méningococcémie à type pseudo-palustre.

Il convient de fixer dès maintenant la place qu'occupe dans le groupe des septicémies à méningocoque la forme pseudo-palustre. Avec de Lavergne (XIX^e Congrès de Médecine) on doit, en effet, établir une nette distinction entre les septicémies méningococciques associées à une méningite et celles qui évoluent à l'état de pureté.

Les premières, à part quelques cas rares de septicémies restées longtemps pures et se compliquant tardivement de méningite, surviennent au cours ou au décours d'une M. C. S. nettement caractérisée dans son expression clinique. Elles sont graves et s'accompagnent de localisations viscérales multiples.

Les secondes constituent les septicémies méningococciques pures. Elles réalisent trois grands types cliniques :

- a) Un *type purpurique* qui évolue tantôt d'une façon foudroyante, tantôt sur le mode aigu ou suraigu, de pronostic toujours sévère ;

- b) Un *type typhoïde* très grave mais exceptionnel se terminant par un épisode méningé souvent mortel ;
- c) Un *type pseudo-palustre* d'évolution subaiguë, parfois trainante, et dont la guérison est fréquente. Seul il constitue l'objet de ce travail.

De toutes les septicémies à méningocoque, cette forme est la plus fréquente. Salomon en 1902, Follet et Sacquépée en 1906, Liebermester en 1908 en publiaient les premières observations. Mais ce sont Chevrel et Boudinière (S. M. H. P., 1910) qui eurent le mérite d'en avoir rapproché l'évolution de celle de la fièvre paludéenne. Depuis, de nombreuses observations en ont été rapportées. Hissard dans sa thèse (Paris, 1920) en réunissait déjà 36 cas, P. Giraud, en 1925 (thèse Lyon) en recueillait vingt-cinq.

I. — Symptômes.

Le *début* se fait de façons diverses. Le plus souvent, c'est insidieusement qu'apparaissent les petits frissons, l'inappétence, un malaise général ou encore des courbatures, une lassitude persistante. Le malade cependant continue à vaquer à ses occupations, mais peu à peu ses forces diminuent, la fièvre s'allume et l'oblige à s'aliter. Parfois, l'allure est plus bruyante : les frissons violents, la céphalée, les vomissements, les douleurs articulaires, musculaires, voire osseuses, la température d'emblée élevée contraignent le malade à prendre le lit. D'autres débuts plus atypiques ont été

signalés : début par frissons et rash urticarien (malade de Anderson, Mac Nee, Herringham) (1), début comme une grippe (malade de Gandy et Deguignan) (1), début chez l'enfant simulant une crise aiguë d'appendicite (malade de Netter) (1), début à la suite d'une M. C. S. guérie (cas de Lavergne et Carnot) (2).

Dans notre observation, le début, autant que nous en avons pu nous rendre compte par les anamnétiques, semble s'être rapproché du type brusque. Ce qui, en effet, a surtout frappé le malade c'est la fatigue considérable qui s'est emparée de lui en même temps que survenaient des douleurs particulièrement fortes. La fièvre serait apparue à peu près au même moment. Cependant il n'a noté aucune céphalée, aucun vomissement.

La *maladie une fois installée* le tableau clinique est dominé par une triade symptomatique, véritable « trépied de la méningococcémie » (3) réalisé par :

a) La *fièvre intermittente* ;

b) Les *arthralgies*, et, d'une façon plus générale, les *algies* ;

c) Les *éruptions diverses*,

auquel il convient d'ajouter une *splénomégalie* légère, inconstante sans doute, mais fréquente.

1. Cités par MM. Chalier, Giraud, Morel in *Journal Médical de Lyon*, 5 déc. 1926 : « Septicémie à méningocoque B ».

2. « A propos d'un cas de septicémie méningococcique ». *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 16 décembre 1926.

3. Professeur Paul Carnot : « Le Trépied de la Méningococcémie », in *Revue médicale de clinique et thérapeutique*, 13 fév. 1932.

A. LA FIÈVRE INTERMITTENTE. — Elle évolue sous forme d'accès rappelant ceux du Paludisme et comportant comme ceux-ci les trois stades de frisson, sensation de chaleur, sueurs.

Le *frisson* est ordinairement violent, solennel, avec claquement de dents et tremblement ; le malade présente la chair de poule, il souffre de ses muscles et de ses articulations.

Au bout d'un temps variable le frisson se calme et la *sensation de chaleur* apparaît et s'intensifie : le malade a des bouffées de chaleur, son faciès devient vultueux ; à ce moment, la température est aux environs de 39°, 40° et plus.

Après 4 à 5 heures les *sueurs* surviennent, abondantes, obligeant parfois le malade à changer de linge. Elles durent quelques heures. Puis le malade s'endort, dans une sensation de bien-être qui permet l'alimentation.

Si tel est l'accès dans son aspect le plus net, il s'en faut qu'il en soit toujours ainsi. Il peut ne pas y avoir de frisson proprement dit, mais une simple sensation de froid. De même la température peut ne pas dépasser 39° et la sudation rester modérée. Au cours même de l'évolution, l'intensité des accès pourra varier, s'atténuant en général à mesure que se prolonge l'infection.

De même, l'intermittence n'est pas de valeur constante. Quotidiens au début, très souvent les accès revêtent par la suite le type de la fièvre tierce. Ils tendent à s'espacer vers la fin. Dans certains cas, l'irrè-

gularité de la courbe est complète, mais toujours, et c'est là la caractéristique de l'évolution, le malade entre deux accès récupère une sensation de bien-être et d'euphorie absolue. Parfois même, il ne demande qu'à se lever et à reprendre ses occupations.

C'est d'ailleurs ce que nous avons noté chez notre malade. Il est vrai que le frisson n'avait pas chez lui une très forte intensité. La courbe fébrile présente une inégalité assez grande, portant à la fois sur l'intensité des accès et sur leurs espacements. Pendant les premières semaines de la maladie, la courbe frappe par son irrégularité. Les accès surviennent tantôt tous les deux jours, tantôt après trois ou quatre jours d'une apyrexie relative. De même, ils sont d'intensité inégale : très marqués au début puisqu'ils atteignent 40° et plus, ils oscillent ensuite aux environs de 39° , $39^{\circ}5$. A partir du mois de mars, cependant, ils réalisent plus nettement un aspect de *fièvre tierce* et atteignent ou dépassent presque constamment 40° , s'élevant même parfois jusqu'à 41° . Cette allure persiste jusqu'au début d'avril, époque à laquelle la température, tout en conservant une intermittence à type tierce, revient aux environs de 39° , $39^{\circ}5$, pour n'atteindre que rarement 40° . Nous n'avons pas noté ici l'allongement des intervalles entre les accès à mesure que se déroulait l'évolution. Il semble, au contraire, qu'après une première phase de « tâtonnements » pour ainsi dire, la température se soit définitivement fixée au rythme d'une fièvre tierce dont elle ne s'écarte que rarement. Il est vrai que l'évolution a

été interrompue par notre traitement ; abandonnée à elle-même, il est fort probable qu'elle eut amené graduellement un espacement plus grand des accès, précurseur de la guérison, à moins qu'une complication survenant tardivement, en particulier une méningite, n'en eût singulièrement assombri le pronostic.

B. LES ARTHRALGIES. — Elles surviennent dans la moitié des cas environ. Elles intéressent surtout les grosses articulations (genou, cou-de-pied), plus rarement les petites articulations des mains ou des pieds. Transitoires, mobiles, d'intensité variable, il est exceptionnel de les voir s'accompagner d'un gonflement de l'articulation avec exsudat.

Il est à noter que notre malade, à aucun moment de sa maladie, n'a présenté d'arthralgies. En revanche, au début, il a éprouvé de très fortes myalgies localisées à la cuisse et au mollet et qui se sont atténuées par la suite car il ne s'en est jamais plaint pendant qu'il était dans notre service. Ces douleurs musculaires ont déjà été signalées ainsi que les douleurs osseuses (Hissard, thèse).

C. LES ÉRUPTIONS CUTANÉES. — Celles-ci constituent avec les accès fébriles le symptôme le plus caractéristique de la maladie. On a signalé quelques rares cas d'*herpès* : mais ce sont surtout le *purpura* et les *érythèmes* qui donnent à cette méningococcie sa physionomie particulière.

Le *purpura* survient habituellement de façon précoce. Réduit parfois à quelques rares pétéchie qui siègent de préférence sur les membres inférieurs et l'abdomen, il revêt dans les cas les plus typiques l'aspect de *purpura* franc : les taches plus ou moins volumineuses, de coloration rouge violacé, apparaissent d'abord aux membres inférieurs et s'étendent bientôt à tous les téguments. Leur apparition, tantôt précoce, tantôt tardive est le plus souvent rythmée par celle des accès fébriles, survenant au même moment que ceux-ci. On assiste parfois à une *poussée purpurique généralisée* où s'associent aux taches des ecchymoses plus ou moins étendues.

Dans notre cas ce *purpura* n'existait point. En revanche, nous avons noté constamment au moment des poussées thermiques l'apparition d'*érythèmes* réalisant un type *maculo-papuleux* rappelant celui des taches rosées de la fièvre typhoïde, et un type *papulo-nouveux*. Ces érythèmes sont fréquents et ont été signalés dans de nombreuses observations. Parfois ils revêtent un aspect morbilliforme, parfois un aspect scarlatiniforme. Plus souvent, comme dans notre observation, ils sont constitués par des éléments papuleux ou nouveaux dont le siège de prédilection semble être le genou, le coude, le cou-de-pied, rarement l'abdomen, le thorax ou la face.

Classiquement l'éruption naît à l'acmé du paroxysme fébrile : chez notre malade, cependant, ce n'est qu'au moment de la chute thermique qu'on la voyait apparaître. Elle dure 24, 48 heures au plus. Les éléments

sont souvent douloureux, particulièrement les éléments papulo-nouveaux. Dans notre cas, on s'en souvient, ils étaient le siège d'un prurit assez vif.

Tels sont les trois signes principaux de la méningococcémie à type pseudo-palustre. Par leur coexistence ils doivent toujours y faire penser. Cependant nous avons noté également la présence d'une légère *splénomégalie*. Ce signe n'a pas toujours été signalé, mais on tend de plus en plus à le considérer comme un élément fréquent du tableau clinique.

On a parfois signalé dans ces septicémies une albuminurie transitoire. Il y a rarement d'autres signes. En revanche on a insisté plus d'une fois sur la conservation d'un bon état général malgré la longueur de l'évolution.

II. — Evolution.

La durée de la Méningococcémie à type pseudo-palustre est longue. Exceptionnellement de moins d'un mois, elle s'étend le plus souvent sur six semaines et plus. MM. H. Roger et Y. Poursines (1) rapportent même un cas qui a duré plus de onze mois et le rapprochent de celui publié par Lemierre et Piedelièvre (S. M. H. P., 10 février 1922) où après une évolution traînante et irrégulière de dix-huit mois la maladie s'était terminée par une méningite fatale. Dans notre cas, d'ailleurs, la maladie durait depuis plus de trois

1. « La Méningococcie à forme pseudo-palustre » in *Marseille Médical*, 25 octobre 1930.

mois et rien ne permet d'évaluer le temps qu'elle aurait mis à guérir d'elle-même.

III. — **Complications.**

Elles sont, dans cette forme, exceptionnelles. Cependant, une localisation méningée à un moment ou l'autre de l'évolution est une éventualité avec laquelle il faut toujours compter. Elle peut assombrir le pronostic ; elle incite en tous les cas à ne pas abandonner à elle-même l'évolution de la septicémie, mais à tout mettre en œuvre pour l'enrayer et en assurer la guérison.

IV. — **Formes cliniques.**

Nous ne ferons que les signaler. A côté des formes que permet de différencier la prédominance de tel ou tel symptôme : forme purpurique, morbilliforme, scarlatiniforme., ou arthralgique, myalgique, ostéalgique, forme avec ou sans complication méningée, il existe, selon l'évolution, des formes suraiguës, aiguës, subaiguës ou lentes, des formes prolongées.

V. — **Diagnostic.**

Il est aujourd'hui acquis que devant tout tableau clinique réalisant la triade : fièvre intermittente, éruptions (surtout purpura), arthralgies, l'on doit penser à une forme lente de méningococcémie. Mais le diagnostic reste toujours difficile à préciser, du moins cliniquement.

De multiples affections peuvent, en effet, réaliser

un syndrome très voisin. Laissant de côté les diagnostics différentiels qui se poseront rarement, tels ceux de Fièvre de Malte, de typhus exanthématique, de la fièvre récurrente, de la fièvre bilio-hépatique, nous n'insisterons que sur trois affections qui par leur allure générale rappellent tout à fait la septicémie à méningocoque.

1° Le *Paludisme* : cliniquement la notion d'un séjour aux colonies, la splénomégalie considérable, les caractères surtout de la courbe thermique constituent les principaux éléments du diagnostic. Les accès fébriles présentent dans le Paludisme une régularité dans leur horaire et leurs intermittences que n'atteignent presque jamais ceux de la méningococcémie. De plus, l'anémie accompagne fréquemment l'accès palustre.

2° Certaines *septicémies à gonocoques* dans leur forme pseudo-palustre ne peuvent cliniquement se distinguer de la forme analogue de la méningococcie.

3° L'*Endocardite à forme prolongée* se reconnaîtra par l'atteinte plus marquée de l'état général, l'irrégularité plus grande de la courbe thermique, les signes de localisation au niveau du cœur, la notion d'une lésion cardiaque antérieure.

VI. — Laboratoire.

Mais quelle que soit la richesse du tableau clinique, c'est toujours aux examens de laboratoire que l'on demandera la certitude du diagnostic.

De tous ceux proposés l'*Hémoculture* est le plus indispensable. Elle doit être faite sur bouillon ascite de préférence. On la pratiquera durant les accès fébriles. Il est constant qu'entre les accès elle reste négative. Il n'est pas exceptionnel, toutefois, qu'il en soit ainsi, même si l'hémoculture a été pratiquée au moment de l'acmé fébrile. Dans notre Observation, la première hémoculture, faite le 30 avril, alors que la température montait à 39°8, n'a pas donné de réponse. Sept jours après, néanmoins, faite au moment où la fièvre s'élevait à 40°, elle donnait des colonies de méningocoque A. On voit l'importance qu'il y a à répéter les hémocultures. Le méningocoque sera différencié des germes analogues, et surtout du gonocoque, par l'épreuve des fermentations sucrées.

L'identification de la variété du germe par l'*agglutination spécifique* au moyen des sérums-tests doit toujours être faite. Sans offrir le même intérêt au point de vue thérapeutique que dans les M. C. S. elle est cependant utile en ce qu'elle donne une indication pronostique, les variétés A et C paraissant moins virulentes — au moins dans ces formes pseudo-palustres — que la variété B.

A côté de l'hémoculture, d'autres moyens de mettre en évidence le germe ont été utilisés.

L'*ensemencement de la mucoité* du cavum a surtout un intérêt prophylactique. Nous avons vu, d'ailleurs, qu'il n'était pas toujours positif.

La *ponction lombaire* avec ensemencement du

liquide cephalo-rachidien s'impose s'il existe la moindre réaction méningée. Seule l'absence de toute manifestation de cette sorte chez notre malade nous a autorisés à ne pas y avoir recours. De même, au niveau de toute localisation secondaire accessible, telle en particulier l'arthrite, la recherche du méningocoque est possible.

Dans les formes purpuriques la culture d'une goutte de sérosité prélevée par scarification (Netter) et ensemencée sur gélose ascite permet de dépister le germe en cause. La recherche extemporanée du méningocoque dans les étalements sur lame du sang obtenu de la même façon permet assez souvent un diagnostic rapide de méningococcémie (MM. Chaliér, Giraud, Morel in *Journal de Médecine de Lyon*, 5 déc. 1926).

VII. — Pronostic.

Nous n'en dirons qu'un mot. Il est en général bon, surtout dans les formes dont le méningocoque A est responsable. Après une évolution plus ou moins prolongée la septicémie guérit, le plus souvent sans complications. Cependant nous ne saurions trop insister sur le danger que comportent ces longues évolutions, car le méningocoque risque toujours, sur ces organismes fatigués, de déterminer une localisation secondaire, en particulier au niveau des méninges. Et nous avons vu, par le cas de Lemierre et Piedelièvre, combien graves pouvaient être ces méningites.

VIII. — Pathogénie et déductions thérapeutiques.

A. PATHOGÉNIE. — Le mécanisme pathogénique de la méningococcémie à forme pseudo-palustre n'est pas encore parfaitement élucidé.

Sans doute les auteurs sont-ils d'accord pour reconnaître qu'il ne s'agit point ici d'une septicémie au sens exact de ce mot. L'évolution par accès fébriles, la stérilité constante des hémocultures faites dans leur intervalle semblent, en effet, nettement prouver que les germes ne végètent point dans le sang, mais y sont aussitôt détruits par une réaction de défense du milieu humoral. L'intermittence des phénomènes cliniques paraissent également démontrer que nous sommes en présence de décharges successives de microbes dans la circulation. Si bien que, plus qu'à une septicémie proprement dite, on s'accorde à considérer ce type de méningococcie comme dû à une simple bactériémie.

Lorsque l'on veut, cependant, préciser le siège et l'étendue des foyers profonds où végètent les méningocoques et d'où ils essaient périodiquement, on en est réduit aux hypothèses.

Tout d'abord le rhino-pharynx avait été incriminé. La fréquence assez grande avec laquelle on retrouvait le méningocoque dans les mucosités du cavum, non seulement au cours du M. C. S., mais aussi dans les formes septicémiques pures, semblait autoriser cette conception. Cependant d'autres recherches démon-

traient — et notre Observation en fait foi — qu'il n'en est pas toujours ainsi. S'il est donc très probable que le rhino-pharynx soit la voie ordinaire de pénétration du germe dans l'organisme, s'il est même possible qu'il soit assez souvent le lieu où végètent les méningocoques et d'où ils passent périodiquement dans la circulation générale, il n'est pourtant pas prouvé qu'il soit le seul gîte microbien ni qu'il soit constamment en cause.

Netter, Ribierre, Hébert et Bloch soutiennent que ces méningocoques subsistent dans des « gîtes paraméningés » : gaines lymphatiques périvasculaires et périnerveuses, plexus choroïdes, ganglions cervicaux profonds — ou même, peut-être, d'après M. Reilly, phlébites parcellaires des veines profondes de la face — d'où ils peuvent envahir le cours sanguin. La persistance des germes dans ces gîtes expliquerait la fréquence des réactions méningées aseptiques au cours des méningococcémies et permet, d'autre part, d'assimiler le mécanisme des accès fébriles à celui de certaines rechutes observées au cours de la M. C. S. Issus des espaces paraméningés, les éléments microbiens emprunteraient, selon le cas, deux voies différentes : soit la voie sanguine, et l'on assiste alors à l'éclosion des grands accès fébriles, soit la voie sous-arachnoïdienne et c'est la réapparition des signes de méningite (Reilly).

La brutalité des accès fébriles de la forme pseudo-palustre produite par la brusque irruption dans le sang des protéines microbiennes s'expliquerait donc par un

processus de choc analogue, en somme, à celui qu'a invoqué Abrami pour rendre compte de l'accès paludéen, choc dû dans ce cas à la mise en liberté dans la circulation des hématozoaires lors de la rupture des hématies. Le choc ainsi provoqué entraînerait une réaction de défense du milieu humoral, qui aurait pour conséquence de détruire les corps étrangers, et cette lyse se traduirait cliniquement par la chute du mouvement fébrile.

B. DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES. — L'admission de ces faits comporte un certain nombre de déductions pratiques sur la mise en œuvre de la thérapeutique.

La fréquence de la méningococcémie soit dans les septicémies pures soit même dans les M. C. S. montre l'insuffisance de la sérothérapie faite exclusivement par voie sous-arachnoïdienne. Il faut porter l'attaque également au niveau de la circulation générale et donc associer à la sérothérapie intra-rachidienne la sérothérapie générale par voie sous-cutanée ou intramusculaire, de préférence à la voie intra-veineuse qui expose à des chocs très violents.

Pourtant la plupart des auteurs admettent aujourd'hui que la sérothérapie échoue régulièrement dans les méningococcémies pures, quelle que soit la voie d'introduction du sérum, alors que, malgré quelques critiques récentes, elle reste d'une très grande efficacité dans la M. C. S. où le sérum est injecté au contact même du foyer d'infection.

Aussi, en présence des échecs répétés de la sérothérapie, en particulier dans la forme pseudo-palustre, les auteurs ont-ils tenté les méthodes thérapeutiques les plus variées avec des résultats malheureusement très inconstants.

La *vaccinothérapie*, dont on tend de plus en plus à rapprocher le mode d'action de celui de la protéinothérapie non spécifique, a connu comme cette dernière de remarquables succès et de retentissants échecs. Nous verrons, d'ailleurs, plus loin, si ces échecs ne sont pas dus, en partie au moins, à ce que la médication par choc a été instituée à un moment où l'organisme était encore incapable d'utiliser aux fins de sa guérison la réaction générale ainsi provoquée.

L'*abcès de fixation* a été également essayé avec des fortunes diverses. Son mode d'action reste incertain, mais il semble acquis que, comme pour la protéinothérapie, on ne doit pas y avoir recours trop tôt.

La *chimiothérapie* est peut-être la méthode qui est appelée à donner le plus de succès, du moins si elle est instituée tout au début de l'affection qui nous occupe. Bien des produits ont été conseillés (salicylate de NaOH, bleu de méthylène, arsenicaux...). Plus récemment on s'est servi du jaune d'acridine (trypaflavine allemande, gonacrine française) et il est incontestable que ces colorants semblent avoir une très réelle affinité pour le méningocoque. Rappelons, en particulier, les observations publiées à cet égard, après celles de Friedmann et Deicher, par MM. Darré,

Albot, Berdet, Laffaille (Société de Biologie, 1928), par MM. Veillon, Martin, Roux (S. M. H. P., 1929). Ces auteurs arrivaient à la conclusion que dans les septicémies à méningocoques datant de moins d'un mois et où souvent l'organisme n'est pas encore à même d'exploiter les effets du choc, le traitement au jaune d'acridine offre de grands avantages. Leur méthode consiste à introduire par voie intra-veineuse une première dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 de gonacrine ou de trypaflavine : au besoin les injections sont renouvelées tous les deux ou trois jours. On peut augmenter la dose du médicament. Il semble toutefois prudent de ne pas dépasser celle de 0 gr. 40, ce qui exposerait à des troubles divers : nausées, vomissements, asthénie, oligurie... (Darré, Albot, Berdet, Lafaille).

L'endoprotéinothérapie, enfin, dernière venue des méthodes thérapeutiques, tient une place intermédiaire entre le traitement spécifique et la protéinothérapie non spécifique. Nous allons essayer, dans les pages qui suivent, d'en montrer tout l'intérêt et d'en dégager les indications.

III

L'Endoprotéinothérapie méningococcique et son emploi dans la méningococcémie à type pseudo-palustre.

Cette méthode dérive des travaux de MM. Teissier, Reilly et Rivalier sur la vaccinothérapie spécifique antichancrelleuse, et c'est le Dr Reilly, créateur de la méthode, qui a conseillé son emploi dans la méningococcie et dans la fièvre ondulante.

I. — L'Endoprotéine méningococcique.

Luton, dans sa thèse, inspirée par Reilly, en a précisé le mode de préparation et les caractères physico-chimiques.

A. MODE DE PRÉPARATION. — Les méningocoques sont cultivés sur gélose ascite dans des boîtes de Roux et laissés à l'étuve pendant trois jours. On recueille les méningocoques ainsi obtenus par râclage, dans du sérum physiologique, on les isole par centrifugation et on les dessèche ensuite dans le vide pendant 24 heures. Ils sont alors broyés, pendant une heure au

moins, dans un mortier d'agate avec une quantité de NaCl égale à 40 % du poids des microbes secs recueillis. Il est utile de se rendre compte, de temps à autre, sur une lame, du degré de la destruction microbienne. Lorsqu'on a une poudre impalpable, on la reprend par l'eau distillée de façon à obtenir une solution isotonique à 8 p. 1000. Après avoir laissé le liquide 24 heures dans la glacière, on enlève les corps microbiens par centrifugation et on décante le liquide absolument limpide qui surnage, et qui contient une grande partie des albumines microbiennes. Il est nécessaire de le conserver par la suite dans la glacière.

B. CARACTÈRES PHYSICO-CHIMIQUES. — Le liquide ainsi obtenu devient très légèrement opalescent quand on le chauffe à 56° pour le stériliser.

Les albumines qu'il contient sont coagulées à une température supérieure à 100°. Elles sont précipitées en partie par l'acide acétique. Si on débarrasse le liquide du précipité ainsi obtenu on peut, en y ajoutant de l'acide trichloracétique, précipiter les albumines acétosolubles. Ces protéines rappellent donc celles qu'on obtient en traitant les streptobacilles de Ducrey et le melitococcus par la même méthode (Cf. Cambessédès et Garnier : « Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la Fièvre de Malte », p. 5). La quantité d'albumine contenue dans l'endoprotéine après broyage d'une heure est en moyenne de 1 gramme par litre.

C. CARACTÈRES BIOLOGIQUES. — De ses expérimentations sur l'animal, Luton tirait les conclusions suivantes :

- toxicité nulle de l'endoprotéine ;
- le sérum des animaux ayant reçu l'endoprotéine par injection contient des anticorps (sensibilisatrices et précipitines) mais paraît n'avoir aucun pouvoir bactéricide ;
- ces anticorps sont spécifiques du méningocoque ; mais l'antigène contenu dans l'endoprotéine est commun au trois groupes A. B. C.

D'autre part, de son emploi dans diverses formes de méningococcémies et de M. C. S., le même auteur retenait l'heureuse influence des injections d'endoprotéine sur l'évolution des infections à méningocoques rebelles au sérum et insistait sur leur parfaite tolérance.

Pourtant, il reconnaissait la difficulté de déterminer la dose optima — essentiellement variable suivant les individus — difficulté qui rendait la méthode d'application délicate. Il déclarait qu'on ne pouvait fixer une dose optima convenable pour tous les malades mais qu'il fallait déterminer par tâtonnements la quantité nécessaire pour arrêter l'infection méningococcique. « La dose injectée, écrivait-il, doit déclencher une réaction générale caractérisée par une élévation thermique précédée de frisson. » Et il admet que la fréquence des rechutes constatées dans ses premières observations tenait à l'insuffisance des doses injectées.

Par leurs travaux ultérieurs portant à la fois sur la

fièvre ondulante et sur la méningococcémie, Reilly et ses élèves se sont attachés à codifier le mode d'application thérapeutique des endoprotéines microbiennes de façon à obtenir le maximum d'action dans les limites imposées par la prudence, quoique la sensibilité vis-à-vis des endoprotéines méningococciques des sujets atteints de méningococcie soit beaucoup moins grande que celle des malades de la Fièvre de Malte vis-à-vis de l'endoprotéine mélitococcique.

II. — Mode d'action de l'endoprotéinothérapie.

Reilly et ses élèves, par leurs études expérimentales sur l'action de l'endoprotéine, non seulement dans les états infectieux dus au bacille de Ducrey et au mélitococcus, mais aussi dans ceux dont le méningocoque est responsable, arrivent à cette constatation que l'endoprotéine agit en provoquant un choc d'ordre spécifique entraînant une réaction inflammatoire et humorale intense de l'organisme infecté à la faveur de laquelle celui-ci se débarrasse de ses foyers microbiens.

Ce choc, si en définitive il aboutit à la création d'un même état réactionnel de l'organisme que celui dont est responsable le choc obtenu par la protéinothérapie non spécifique (injections de métaux colloïdaux, de peptone...), dérive cependant d'un mécanisme tout différent. Il exige, en effet, pour se produire, que l'organisme soit déjà *sensibilisé* vis-à-vis de l'antigène microbien, et cette notion de sensibilisation

préalable est capitale à retenir si l'on veut comprendre le mode d'action de l'endoprotéine.

Cet état de sensibilisation ou d'allergie de l'organisme ne fait que traduire l'intolérance acquise par celui-ci au cours de l'infection, sans doute par la répétition des décharges microbiennes qui s'effectuent lors des accès fébriles. Mais cet état d'allergie ne s'élabore que graduellement. Elle nécessite : (a) une certaine période de temps, (b) une certaine extension du foyer infectieux qui « en multipliant les contacts agressifs du microbe infectant, et à la condition... que son importance ne paralyse pas tout effort réactionnel, intensifie le degré de sensibilisation du malade à l'égard de l'antigène microbien » (Teissier, Reilly, Rivalier), (c) que le microorganisme infectant favorise cet état de sensibilisation : et à cet égard ces mêmes auteurs montraient la différence qui existe entre le bacille de Koch, le bacille de Ducrey qui créent au prix d'une lésion minime cet état d'intolérance de l'organisme, et le méningocoque qui, « au contraire, ne le crée que *lentement* (forme pseudo-palustre), ou au prix souvent de lésions étendues incompatibles avec une longue survie (M. C. S. aiguës) ».

On voit donc l'intérêt qu'il y a de pouvoir déterminer de façon aussi précise que possible à la fois l'existence et le degré de cet état de sensibilisation.

Déjà dans sa thèse Luton démontrait l'avantage qu'il y aurait à se servir de l'endoprotéine comme antigène pour déceler la présence d'anticorps dans le sérum des malades atteints de méningococcémie à

type pseudo-palustre par la méthode de fixation du complément. Si d'autre part on rapproche ces remarques de celle-ci, que formulaient Teissier, Reilly et Rivalier au sujet du chancre mou : « L'état de sensibilisation des chancrelleux s'installe au moment même où la présence d'un anticorps dans leur sérum devient décelable par la méthode de Bordet-Gengou » (1), on peut supposer qu'il y aurait là un moyen de vérifier si le sujet est ou non en état d'allergie. Mais cela ne nous permet pas pour autant d'en préciser le degré car, ajoutent ces auteurs, « il n'y a pas parallélisme entre le degré de sensibilisation du chancrelleux et l'étendue du pouvoir que possède leur sérum de dévier l'alexine ».

Aussi devons-nous être reconnaissants à M. Reilly et à ses élèves d'avoir mis au point dans la méthode de l'intradermo-réaction à l'endoprotéine un moyen aussi élégant qu'efficace d'apprécier l'état de sensibilisation de l'organisme infecté.

On sait que l'intradermo-réaction consiste en la réaction locale du revêtement cutané à une injection dermique de 1/10 cmc. d'une solution d'endoprotéine méningococcique diluée au tiers dans du sérum physiologique. La réponse se lit au bout de 24 heures et se traduit par une lésion inflammatoire locale plus ou moins étendue selon le degré d'intolérance acquise par le sujet et qui varie suivant les formes de l'infection sans doute, mais plus encore suivant la consti-

1. « Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse », *Journal de Physiologie et Pathologie générale*, juin 1927.

tution héréditaire ou acquise du sujet. Or il existe une relation étroite entre l'intensité de l'intradermo-réaction et la violence des signes généraux provoqués par l'injection profonde d'endoprotéine, relation prévisible d'ailleurs, puisque l'une et l'autre réaction sont essentiellement sous la dépendance du degré de sensibilisation de l'organisme.

A ces titres, la pratique de l'intradermo-réaction est d'une prudence doublement nécessaire avant la mise en œuvre du traitement. Elle renseigne, en effet, d'une part sur l'opportunité de celui-ci, elle permet, d'autre part, d'éviter chez un sujet particulièrement sensibilisé et affaibli le déclenchement par une dose d'endoprotéine exagérée d'un choc trop violent.

D'ailleurs, puisque aussi bien nous avons évoqué plus haut l'étroite analogie qui existe entre l'endoprotéinothérapie spécifique du chancre mou, de la fièvre de Malte et de la méningococcémie à type pseudo-palustre, il est juste de souligner la notable différence de degrés qui existe entre les réactions provoquées par cette médication dans ces diverses maladies. Souvent atténuées dans les états méningococciques, elles sont beaucoup plus intenses au cours de la fièvre de Malte ou du chancre mou. Aussi la dose d'endoprotéine à injecter sera-t-elle plus importante dans les méningococcémies que dans ces deux autres affections, et alors que dans celles-ci une dose de 2/10 cmc. à 5/10 cmc. suffit à provoquer une forte réaction, il faudra dans celle-là recourir à des doses de 1,5 à 2 cmc. et même davantage. Cette différence est direc-

tement en rapport avec l'aptitude plus grande du *melitococcus* et du *streptobacille* à sensibiliser l'organisme. De toutes les formes de méningococcies, seule la forme pseudo-palustre, par sa longue évolution et l'absence de localisation grave, donne au méningocoque le temps de sensibiliser suffisamment l'organisme. Aussi, est-ce dans ces formes que l'endoprotéinothérapie a remporté ses succès les plus brillants (Reilly).

Ainsi donc, nécessité pour que le choc se produise d'une sensibilisation antérieure de l'organisme vis-à-vis de l'antigène microbien. Mais par quel mécanisme cet état d'allergie favorise-t-il l'éclosion du choc ? Il semble que l'introduction dans un organisme déjà sensibilisé vis-à-vis de l'antigène microbien d'une quantité notable de cet antigène, sous un petit volume, crée dans l'économie un état passager d'hypersensibilité. Cette hypersensibilité, due à l'interaction antigène-anticorps, exalte les moyens de défense de l'organisme qui assurent d'abord sa désensibilisation et ensuite, mais de façon inconstante, sa guérison par la destruction des méningocoques dans les gîtes où ils végètent. En effet, ce conflit humoral entraîne l'augmentation rapide des anticorps (sensibilisatrices) et il y a parallélisme exact entre rapidité et facilité de désensibilisation d'une part, et d'autre part l'élévation du taux des sensibilisatrices, quoiqu'il ne semble pas y avoir relation de cause à effet entre ces deux phénomènes.

Mais si le sujet est désensibilisé il n'est pas nécessairement guéri : « Ce n'est pas parce qu'il est désensibilisé ou parce qu'il a des anticorps dans son sérum que le malade guérit ; il peut être guéri sans être sensibilisé et vice versa » (Teissier, Reilly, Rivalier). Cette remarque qui s'applique au chancrelleux paraît tout aussi juste sinon plus des sujets infectés par le méningocoque. Pour que le malade guérisse, il faut que l'organisme soit à même d'utiliser à cette fin la réaction humorale produite par le choc. Or, il n'en est pas toujours ainsi, et alors que certains malades guérissent à la suite d'un choc de moyenne intensité l'infection chez d'autres résiste à des chocs plus violents. Sans doute faut-il attribuer ces différences au rôle que jouent les caractères acquis et héréditaires de chaque organisme dans la détermination de l'aptitude réactionnelle de chacun.

Notons, enfin, que l'endoprotéinothérapie, même lorsqu'elle assure la guérison, ne crée pas un état d'immunité de l'organisme vis-à-vis du méningocoque. La rapidité même de son action, la possibilité de rechute et de récidives le démontrent clairement. En somme, l'endoprotéinothérapie agit par le même processus que la protéinothérapie banale dont l'efficacité dépend tout autant de l'état d'allergie de l'organisme infecté. La différence entre les deux méthodes vient de ce que les protéines ordinaires provoquent un choc que le sujet soit ou non sensibilisé vis-à-vis de l'antigène méningococcique, tandis que l'endoprotéine n'amène la réaction humorale — et souvent alors une

réaction plus forte que celle due à la simple vaccinothérapie — que dans la mesure où l'organisme sera sensibilisé à l'égard de ce même antigène : et c'est en cela que l'endoprotéinothérapie est spécifique.

Si l'endoprotéine ne crée pas un état d'immunité vis-à-vis du méningocoque, elle immunise néanmoins l'organisme contre les protéines microbiennes. De là peuvent surgir au cours du traitement deux écueils :

- 1^o la désensibilisation du malade vis-à-vis de l'antigène méningococcique avant que la guérison ne soit assurée, et partant l'échec de la méthode ;
- 2^o l'insuffisance d'une même dose d'endoprotéines à provoquer la réaction nécessaire au cours des injections successives.

Nous verrons bientôt comment il est possible d'éviter ces obstacles.

III. — Mise en œuvre de l'endoprotéinothérapie.

La première condition est de posséder une endoprotéine de fabrication récente selon la technique de Reilly, et avant tout traitement il est nécessaire d'évaluer, à l'aide de l'intradermo-réaction, la susceptibilité du malade vis-à-vis de l'antigène même dont on dispose. Il est, en effet, nécessaire d'employer, et pour l'intradermo-réaction et pour répéter les injections, s'il y a lieu, chez le même sujet, du *même* produit. Une endoprotéine plus ancienne peut avoir perdu une partie de son pouvoir antigénique ; un échantillon

plus récent, ayant un pouvoir antigénique plus élevé, pourra donner des réactions plus violentes.

Les résultats fournis par l'intradermo-réaction renseignent sur la dose à injecter et donnent d'utiles indications sur les résultats que l'on peut attendre de l'endoprotéinothérapie. Car la guérison du malade sera d'autant plus facilement acquise que sa sensibilité vis-à-vis de l'antigène s'était montrée plus accusée au moment de l'intradermo-réaction.

Cette constatation explique que les meilleurs résultats soient obtenus chez les sujets dont l'infection dure depuis un certain temps déjà. Il ne faut donc instituer ce traitement qu'après une certaine durée évolutive de l'infection, durée variable suivant les sujets, selon aussi les formes cliniques et le degré de virulence du germe. Dans la forme pseudo-palustre il faut compter douze à quinze jours depuis le début de la maladie avant d'instituer, avec quelque chance de succès, l'endoprotéinothérapie (1). Ce n'est donc pas sur les modalités de la courbe thermique mais seulement sur la réponse fournie par l'intradermo-réaction qu'il convient de mettre en œuvre ou de différer le traitement.

La voie intra-musculaire reste la voie de choix pour l'introduction du médicament. L'injection hypodermique risque, en effet, d'être inutilement douloureuse tandis que la voie intraveineuse expose à des chocs violents que l'on doit éviter.

1. Chavany, Le traitement des méningococcies. *Progrès Médical*, 5 janv. 1929.

Dans l'appréciation des doses à injecter, il faut se rappeler que le principe de la méthode repose sur la provocation d'une réaction générale dont l'intensité doit être suffisante mais non trop brutale. Et il vaut mieux répéter les injections plutôt que d'exposer le malade, par une injection trop forte, à un choc trop violent. D'autre part, comme l'organisme, ainsi que nous l'avons vu, s'habitue à l'antigène injecté, il sera nécessaire à chaque injection successive d'en augmenter la dose par rapport à la précédente. C'est dans le rythme et la graduation de ces injections successives qu'il importe de procéder avec soin afin d'éviter cette désensibilisation trop rapide, à laquelle nous faisons allusion plus haut, et qui risque de rendre vaine la thérapeutique par l'endoprotéine.

Le mieux est de renouveler les injections à courts intervalles (deux à quatre jours) et à doses graduellement et non rapidement croissantes. C'est ainsi que dans notre observation nous avons débuté par une dose moyenne (1 1/2 cmc.) à laquelle nous incitait l'intradermo-réaction modérément positive. La fièvre et les éruptions reparaissant en dépit du choc produit, nous avons fait cinq jours après une deuxième injection à une dose un peu supérieure (1 3/4 cmc.). Nous avons vu que cette façon d'agir avait dans notre cas parfaitement réussi et que les deux réactions obtenues n'avaient à aucun moment paru inquiétantes. On peut ainsi atteindre impunément des doses de 2 à 3 cmc.

Les avantages de l'endoprotéinothérapie spécifique

sur les autres médications de choc résident donc essentiellement en ces deux points :

- a) elle permet un dosage plus rigoureux de la quantité d'antigène à injecter, puisque la susceptibilité du malade est appréciable par l'intradermo-réaction;
- b) elle limite, par son jeu même, l'intensité des réactions successives auxquelles l'organisme est soumis.

Rappelons, pour terminer, qu'en présence d'une infection récente, avec intradermo-réaction négative, il est logique d'ajourner l'application du traitement par l'antigène méningococcique.

L'on peut alors avoir recours aux nombreux autres procédés thérapeutiques : séro-thérapie, abcès de fixation, chimiothérapie (jaune d'acridine surtout), préconisés contre la méningococcémie à type pseudo-palustre et qui, à défaut d'efficacité, donnent à l'organisme le temps de développer son état d'allergie.

Conclusions.

I. — Les techniques de laboratoire de plus en plus précises de ces dernières années ont permis d'élargir le cadre de l'infection à méningocoques. Celle-ci apparaît aujourd'hui comme une affection générale, capable d'avoir les localisations les plus diverses, mais susceptible aussi de réaliser le tableau clinique d'une septicémie pure sans localisation clinique apparente. Tel est le cas de la forme Pseudo-palustre dont nous rapportons une observation de longue évolution.

II. — La connaissance de ces faits nouveaux a montré la complexité de la thérapeutique des infections méningococciques, complexité tenant soit à la variabilité même du germe infectant, soit aux dispositions anatomiques permettant l'isolement du germe dans l'organisme, soit enfin à l'essaimage du germe dans la circulation générale.

La sérothérapie n'a pas donné tout ce qu'elle semblait promettre et d'autres méthodes thérapeutiques ont été instituées en vue de remédier à son insuffisance.

III. — Parmi ces nouvelles méthodes la plus efficace nous paraît être celle de l'Endoprotéinothérapie préconisée et mise au point par le Dr Raily. Et à propos d'un nouveau cas de Méningococcémie guérie par deux injections d'Endoprotéine, nous en rappelons le mode d'action, les indications et la technique.

IV. — Avant la mise en œuvre de cette thérapeutique, il est toujours nécessaire d'évaluer, à l'aide de l'intradermo-réaction, la susceptibilité du malade vis-à-vis de l'antigène utilisé.

Cette thérapeutique consiste, en effet, à déterminer chez le malade un choc protéinique spécifique, exigeant pour se produire et être efficace que l'organisme soit sensibilisé vis-à-vis des protéines microbiennes.

Les résultats de l'intradermo-réaction fixent la dose utile d'antigène à injecter.

V. — Le choc antigène-anticorps, déclenché par l'injection d'endoprotéine, dans un organisme sensibilisé, semble exalter au plus haut point les réactions défensives de l'économie et entraîne la destruction des microbes pathogènes dans les foyers profonds où ils sont « gîtés ».

VI. — Les conditions d'efficacité de cette Endo-

protéinothérapie paraissent s'appliquer également à l'action des autres vaccinothérapies, qui ne semblent être efficaces qu'en présence d'un état allergique de l'organisme.

Vu : le Président de la thèse,
TANON.

Vu : le Doyen.
A. ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Boidin.* — « Les moyens adjuvants de la sérothérapie dans le traitement de l'infection méningococcique » (Rapport au Congrès de Médecine de Bordeaux, 1923).
- Boidin, Marquézy et Wolff.* — « Méningite cérébro-spinale à forme pseudo-palustre guérie par le choc sérique » (Société médicale des Hôpitaux de Paris, 6 juillet 1923).
- Cambessédès (H.) et Garnier (G.).* — Nouvelles recherches sur la vaccinothérapie au cours de la Fièvre de Malte. Vigot Frères, Paris, 1933.
- Carnot (P.).* — « Le Trépied de la méningococcémie » (Revue Médicale de Clinique et thérapeutique, 13 fév. 1932).
- Chalier, Giraud, Morel.* — « Septicémie à méningocoque B » (Journal Médical de Lyon, 5 déc. 1926).
- Chavany (J. A.).* — « Le traitement des méningococcies par l'endoprotéine méningococcique » (Progrès Médical, 5 janv. 1929).
- Chevrel et Bourdinière.* — « Septicémie méningococcique essentielle à caractère de Fièvre intermittente » (Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 29 juillet 1910).
- Coste (F.).* — « A propos du traitement des méningococcémies » (Paris Médical, 22 déc. 1928).
- Darre (H.), Albot, Berdet, Laffaille (A.).* — « Chimiothérapie de la septicémie méningococcique subaiguë à forme pseudo-palustre par injections intra-veineuses de trypanflavine » (Compte rendu des séances de la Société de Biologie, 21 déc. 1928).
- Dopter.* — L'infection méningococcique, 1921.
- Erlich (Marthe), Popowski (St.) et Przewycki.* — « Recherches sur la réaction intradermique méningococcique » (Compte rendu des séances de la Société de Biologie, 1925, vol. 93, p. 943).

- Favro (Louis)*. — Thèse. Paris, 1932.
- Hissard*. — Thèse. Paris, 1920.
- Lavergne (V. de) et Abel (E)*. — « Traitement des septicémies à méningocoques » (Paris Médical, 2 juin 1928).
- Lavergne (V. de) et Carrot (E.)*. — « A propos d'un cas de septicémie à méningocoque » (Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 16 déc. 1926).
- Lemierre (A.)*. — « Maladies infectieuses : Leçons cliniques professées à l'hôpital Claude-Bernard » (Masson, Paris, 1935).
- Luton (P.)*. — Thèse Paris, 1926.
- Moret de Beaufort (Mme)*. — Thèse Paris, 1928.
- Ribierre (P.), Hébert et Bloch*. — « Méningococcémies sans épisode méningé ou à épisode méningé tardif » (Annales de Médecine, 1919 n° 5, p. 341).
- Roger (H.) et Poursines (Y.)*. — « La méningococcémie à forme pseudo-palustre » (Marseille Médical, 25 oct. 1930).
- « Formes lentes de la septicémie à méningocoques » (Presse Médicale, 16 janv. 1932).
- Schaeffer*. — « Un cas de septicémie à méningocoques » (Presse Médicale, 5 avril 1930).
- Teissier (P.), Reilly (J.) et Rivalier (E.)*. — « Recherches expérimentales sur l'infection chancrelleuse » (Journal de physiologie et pathologie générale, juin 1927).
- « Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique » (Annales de Médecine, mars 1929).
- Veillon, Martin (René), Roux (Etienne)*. — « Un nouveau cas de septicémie à forme pseudo-palustre guérie par la chimiothérapie acridinique » (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1929, p. 1343).

